BEST AVAILABLE COPY

⑲ 日本国特許庁(JP)

① 特許出願公開

⑫公開特許公報(A)

昭61-53214

௵Int Cl.⁴	識別記号	庁内整理番号	❸公開	昭和61年(198	86) 3月17日
A 61 K 9/00 A 01 N 25/00 A 61 K 9/30 9/48	102	6742-4C 7215-4H 6742-4C 6742-4C			
C 05 G 3/00	103	7055-4H	審査請求 未請求	発明の数 1	(全8頁)
────────────────────────────────────	な組成物				
	②特 願	昭59-171411	4		
	❷出 願	昭59(1984)8月1	17日		
伽発 明 者 リチ	ヤード ウイリフ	アー・アメリカ合名	衆国カリフオルニア:	州マウンテイン	ピユー,

⑦発明者 リチャード ウイリア アメリカ合衆国カリフォルニア州マワンディン ヒュー・ ム ベィカー サイプレス ドライブ 505, アパートメント 102

②発 明 者 ジェームス ウイリア アメリカ合衆国オレゴン州シスターズ,シーダー ストリム ブルツク ート 411

ム ブルツク ート 411 ②発 明 者 ケリー リンカーン アメリカ合衆国オレゴン州ベンド。デイトン ロード

カミス 19295 ①出 願 人 ザ ウェルカム フア イギリス国ロンドン,エヌダブリユ 1 2 ビーピー,ユー

ウンデーション リミ ストン ロード 183 - 193 テッド

②代理人 弁理士 浅村 皓 外3名

明細語の称語(内容に変更なし) 明 細

1. 発明の名称

新規な組成物

2. 特許請求の範囲

(2) 配合物が、1つまたはそれ以上の賦形剤と任意に混合した有効成分の圧縮された形態である、特許請求の範囲第1項に記録の組成物。

(3) 配合物が錠剤または丸剤である、特許請求の 範囲第2項に配鍵の退成物。 (4) 配合物が水透過性の重合体の被覆を有するプリルシードであり、シードまたは被覆、あるいはその両方の中に有効成分が分数されている、特許 糖水の飯囲第1項に記載の組成物。

(5) 水透過性の重合体が酢酸セルロースである、 特許請求の範囲第4項に配載の組成物。

(6) 有効成分が人間または動物用医薬品の分野または農業の分野において使用される有効成分である、特許請求の範囲第1項より第5項までのいずれかに配載の組成物。

(7) 半透膜がセルロースエステル、セルロースエステル、サイロン、ポリカーポネート、ポリソアルキルシロキサン、ポリメタクリル配エステル、ポリアクリル酸エステル、ポリフエニレンオキサイド、ポリピニルアルコール、芳香族含強素重合体、ポリエポキサイド、または再生セルロースから作られている、特許請求の範囲第1項より第6項までのいずれかに配載の組成物。

(8) 粒状の水溶性の細孔形成物質が水溶性の糖生たは塩から作られている、特許請求の範囲第1項

特開昭61~ 53214 (2)

より第7項までのいずれかに記敝の組成物。

(9) 配合物を包む半透膜を形成する物質の溶液と、 粒状の水溶性の細孔形成物質を膜の中に分散する ための懸濁液を、有機溶媒中に含む盈料によって 水溶性有効成分を含む配合物を被覆したのち、被 覆された配合物を乾燥することからなる、特許請 求の範囲第1項より第8項までのいずれかに記載 の組成物を製造する方法。

(Q) 有効成分が動物または人間用医薬品の分野に使用される有効成分であり且つ他のすべての成分が薬剤学的に許容されるものである、特許請求の範囲第1項より第8項までのいずれかに記載の起成物からなる薬剤組成物。

(1) 配合物が錠剤をたは丸剤である、特許請求の 範囲第10項に記載の薬剤組成物。

02 配合物が、水透過性重合体の被優を有するプリルシードであり、シードまたは被優、あるいはその両方の中に有効成分が分散されている、特許請求の範囲第10項に記載の薬剤起成物を含有するカプセル剤形。

米国特許第4.0 1 6.8 8 0 号は、半透膜または 半透壁が構造的に弱い場所を与えられている超成 物または調剤に関する。使用の際に形成される浸 透圧勾配の結果、膜は弱い場所で破れ、それによ りその場所で通路を形成し、それを通つて溶液が 排出される。この組成物の短所は、溶液の排出を 容易に調節できないということである。

J. Pharm. Sci. 1983,72/7, p.
772-775は、その中に粒状の水溶性細孔形成物質が分散されているポリ塩化ビニルによつて被覆された錠剤に関する。使用の際、水性液が粒状の水溶性細孔形成物質を溶解して、高度に多孔性の膜をその場で生成させる。水性液は灰に、かくして形成された細孔を通つて膜内の錠剤に延過でして、それを溶解し、生成した溶液は細孔を通って、それを溶解し、生成した溶液は細孔を通って、それを溶解し、生成した溶液は細孔を通って、それを溶解し、生成した溶液は細孔を通って、

本発明の目的の一つは、有効成分の溶液を調節された方法で連続的に排出することを可能にする組成物を提供することである。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、調節された方法で有効成分の連続的放出を可能にする新規な組成物、その様な組成物の製造、および医学、獣医学その他の分野におけるその使用に関する。

米国特許第3,845,770号および

第3.916.899号は、有効成分と、有効成分を包み且つ通路を与える半透膜とからなる超成物または装置に関する。使用に際して、超成物は、膜を透過または拡散して、有効成分を溶解する流体と被融させられる。この様にして、有効成分の治液が通路を通つて周囲の流体中に排出または放出

される効果のある浸透圧勾配が膜を模切つて成立

する。米園特許第4,160,452号および

第4.200.098号は、通路または出入口がまた 溶液の排出に使用される類似の組成物に関する。 すべてこれらの組成物または装置は、組成物の使 用の前に、例えばドリルによる穴あけによつて、 通路または出入口を作られる必要があるという不 利を免れない。

また、前述の多くの従来技術による組成物に要求される、例えば欠あけのような、後続の製造工程を何も必要とせず、簡単に且つ再現可能に製造することのできる組成物を提供することも本発明の一つの目的である。

水溶性有効成分を含有する配合物の例には、一つまたはそれ以上の賦形剤を任意に混合した有効成分の圧縮された形態、および後に定義するような、水透過性の食合体の被覆を有するプリルシー

特開昭61-53214(3)

ド(prill seed)が含まれ、後者のシードまたは 被優、あるいはその両方の中に有効成分が分散されている。前者の場合、圧縮された形態は、好ま しくは、経剤または丸剤であり、また賦形剤の好 ましい例には、浸透増進剤および摂革的配合用賦 形剤、例えば充填材および結合剤、が含まれる。 この様な錠剤または丸剤の剤形は感剤学の技術に おいて即知の標準的技法に従つて調製される。

 実に水に不溶性であつてさえもよい。他方、もし有効成分が低い水溶性を有する場合には、水性現境内におけるその使用の間、超成物内の改造溶性を増加させるように、プリルシードが高い水水溶性を有することが望ましい。そのようなプリルンをできる。あるいは、多徴多級のプリルシードを市場で入手することができる。例えば、Ingredient Technology Corporation, Pennsauken, New Jersey, U.S.A. から入手できる。

される。

重合体で被覆されたプリルシードは薬剤学の技術において即知の複単的技法につて消費数成分をとができる。例えば、プリルシードは有効成分を任意に含有する(これも溶液放で、そうでなければ歴 微状態に)重合体の溶液で被覆してもよい、そのようなコーチングは通常流動床コーターで行なわれ、その中でコーチング溶液を浮遊させる空気流中に噴霧することによつてプリルシードを被覆する。

ここに使用されるように、浸透増進剤とは高いモル水溶解度を有する物質であり、また水性環境内における本発明の組成物の使用に際して、水性環境の浸透圧に比較して組成物内の浸透圧を増加させることのできる物質である。浸透増進剤の例

特開昭G1-53214(4)

には、スクロース、ラクトース、フルクトースか よびマンニトールのような糖、および塩化ナトリ ウム、塩化カリウムおよび炭酸ナトリウムのよう な塩が含まれる。

ここに使用されるように、半透膜とは、水に対 しては透過性があるが、有効成分または存在し得 る浸透増進剤に対しては透過性のない膜である。 その膜は有効成分に対して有害ではならないし、 また組成物が用いられようとしている用途に適し なければならない。膜の厚さは一般に10~ 5 0 0 µm 、好ましくは 2 5 ~ 5 0 µm である。膜 は、逆及透法に使用するに適するか、または透析 に利用されるいかなる材料から作られてもよい。 そのような材料の一般的な例には、モノー、ジー、 トリーアシル化物および混合エステルを含めるセ ルロースエステル、エチルセルロースのようなセ ルロースエーテル、ナイロン、ポリカーポネート、 ポリジアルキルシロキサン、ポリメタクリ酸エス テル、ポリアクリル酸エステル、ポリフエニレン オキサイド、ポリピニルアルコール、芳香族含窒

ここに使用されるように、水透過性改質剤とは、 半透膜を通して水の透過性を増進させることので きる物質である。そのような物質の一般的な例に は、ポリアルキレングリコール、ポリアルキレン グリコールのエステルおよびポリエステル、多価 アルコールおよび多価アルコールのエステルとポ リエステルが含まれる。特別な例には、ポリエチ レングリコール300、400、600、 1500および1540、ポリプロピレングリコ

1500 かよび 1540、ポリテロピレングリコール、1、3-プチレングリコール、グリセリン、エチレングリコールジプロピオネートかよびエチレングリコールプチレートが含まれる。

本発明の組成物に用いられる粒状の水溶性細孔形成物質は、好ましくは、その最長寸法において500μmを超えない最大粒度を有し、且つ5~100μmの平均粒度を有する。この物質は、好ましくは、ここに述べられるような半透膜を形成するために高分子物質がその中に容解される有機溶媒に不容である。水溶性細孔形成物質の例には、ラクトース、スクロース、ソルビトールおよびマ

素 重合体、ポリエポキサイドおよび再生セルロースが含まれる。特別の例としては、セルロースアセテート、セルロースジアセテート、セルローストリアセテート、セルロースプロピオネート、セルロースアセテートプロピオネート、セルローストリプロピオネート、エチルセルロースおよびナイロン6が含まれる。

ンニトールのような水溶性の糖、および炭酸ナト リウム、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、塩化 カリウムおよび硫酸ナトリウムのような塩が含ま セス

本犯明はまた、ここに定義されるような、組成物の製造方法を提供するが、その方法は配合物を包む半透膜を形成する物質の溶液と、粒状の水溶性細孔形成物質を膜の中に分散するための懸濁液を、有機溶媒中に含む造料によつて水溶性有効成分を含む配合物を被質すること、および被覆された配合物を乾燥することからなつている。

被優作業は、例えば回転するコーテングパンまたは流動床コーターの中で配合物に盗料を頭移することによって行なりことができる。 克燥作業は従来の方法に従って行なわれる。

前述のように、粒状の水溶性細孔形成物質は有機溶体に不溶であることが窒ましい。もしそうでなければ、その物質が不容な溶媒の中に浮遊させて、その物質の歴濁液を得ることができ、次に配合物を溶液と歴濁液によつて別々だが同時に被覆

特開昭 61-53214 (5)

する。

١.

有機密媒の例にはアセトンが含まれる。

前述のように、本発明の組成物は人間および動物用医薬品その他の分野に使用する力がなかの調節された放出を必要とするいかなる分野にも使用することができる。それ故、この組成物は食業の分野にないて、例えば水溶性肥料、土壌飲食鉱物、または磁位元素、設菌剤または設盤質節された放出のために使用できると信じられる。したの組成物の第一の用途は人間および動物用医薬にある。

もし本発明の組成物が人間および/または動物 用医薬における使用を意図されるならば、組成物 およびその成分は、窒ましくは、薬剤学的に許容 されるものでなくてはならない。組成物に使用 れる配合物が錠剤または丸剤であるか、またに こに定義されたような水溶性重合体で被覆された プリルシードである場合には特に経口薬組成物が 望まれる。それ故、最も望ましい薬剤組成物は錠

2 B かよび3 B 図)、半透膜1 1、 かよび膜1 1 内に分散された粒状の水溶性細孔物質1 2 かよび1 3 からなる組成物が示されている。大抵の場所では、細孔形成物質1 2 は膜1 1 の厚さを横切る集団を作つているが、値かな場所では物質1 3 は集団をなしていない。

剤か丸剤か、あるいはプリルシード組成物を含む カプセルである。

図面は一定の比例に応じて画いたものではない。 第1A図および第1B図は本発明の組成物の平面 図であり、その中で配合物は錠剤(1A)または 重合体で被覆されたプリルシード(1B)である。

第2人図および第2B図は水平方向にX-X級に沿ってとられた断面図であり、水性環境内で使用する前の組成物の構造を説明している。

第3A図および第3B図は夫々第2A図および 第2B図に面かれたものと同じ断面図であるが、 細孔形成物質が溶解されてしまつた後の組成物の 織造を示している。

図面に関して、そこには水溶性の有効成分を含有する錠剤14(第1A、2Aをよび3A図)または重合体で被覆されたプリルシード14。水溶性有効成分を含有する重合体被覆16(第1B、

のプロセスは膜11内の有効成分溶液の發度が水 性環境内の膜11の外側の溶液透度と実質的に等 しくなり、その時点で両液の間にもはや何らのを 透圧勾配が存在しなくなり、有効成分の大部分が 水溶液として組成物10から水性環境の中へ排出 されてしまうまで続くということである。

突旋例 1

ピュプロピオン塩酸塩100 時かよびラクトース 5・0 0 時を含む袋剤を慣用の袋剤プレスを使用して調製した。 5 0 個の錠剤を小型のペンコーターの中に入れた。酢酸セルロース(CA 3 8 3 ー4 0 、 Bastman Chemical Product 、Inc. 、Kingsport 、Tenn. 級)とポリエチレングリコール(Polyglycol 8 ー 4 0 0 、 Dow Chemical Co. 、Midland 、Mich. 製)をアセトンに溶解し、 さらに發粉末のラクトース(粒度: 2 ~ 2 0 μm)を加えて酢酸セルロース:ポリエチレングリコール:ラクトースを重量比40:40:20に含み且つ能固体含量50g/Lの混合物を作ることにより重合体溶液を調製した。その重合体溶液をペンコ

特問昭61-53214 (6.)

- ター中で錠剤の上に噴傷して、乾燥時重量各 2 7 写の被腹錠剤を製造した。

錠剤の組成物の薬剤放出速度を、組成物を複造の胃緩衝液(計 1.5)中に 3 7 ℃で放産し、 契荷液中のビュプロピオン塩酸塩温度を定期的に測定することにより決定した。 2 時後に約 4 5 % のビュプロビオン塩酸塩が放出され、 4 時間後に約7 0 %、 および 6 時間後に約9 0 %が放出された。実施例 2

ピュプロピオン塩酸塩 1 0 0 9 9 4 よびラクトース 5 0 0 9 9 2 音 5 5 5 前 7 0 元 2 使用して調製した。 5 0 個の錠剤を小型のパンコーターの中に入れた。酢酸セルロース (CA 3 8 3 - 4 0) およびポリエチレングリコール

(Polyglycol B-4 0 0) をアセトンに溶解し、さらに微粉末のラクトースを加えて酢酸セルロース:ポリエチレングリコール:ラクトースを重量比60:13:20に含み且つ総固体含量50ヶ/Lの混合物を作ることにより重合体溶液を調製した。その重合体溶液をパンコーター中で錠剤の

エチレングリコール: 炭酸ナトリウムを重量比4:40:20に含み且つ総固体含量50タ/Lの混合物を作ることにより重合体溶液を調製した。その重合体溶液をパンコーターの中で錠剤の上に 噴霧して、乾燥時重量各64岁の被膜錠剤を製造した。

錠剤組成物の薬剤放出変度を、組成物を複造の胃緩衝液(引1.5)中に37℃で放置し、定期的に薬剤微度を測定することにより決定した。1時間後に約33%の4ープソイドエフェドリン塩酸塩と32%のトリプロリジンが放出され、2時間後に約53%の各薬剤が放出され、3時間後に失く約71%と85%の薬剤が放出された。

奥施例 4

スクロース/酸粉 ブリルシード (Nu - Pareil 20 / 25 メッシュ プリル、Ingredient Technology Corp., Pennsauken, N.J. 製)の全部で 40 タを円筒床 (16インチ 長さ×1.5インチ 直径)の中に入れ、30 psi の乾燥 圧縮空気

上に吹祭して、乾燥時重量各35年の被膜錠剤を 製造した。

錠剤組成物の薬剤放出速度を、組成物を複造の胃緩衝液(計 1.5)中に37℃で放置し、 緩衝液中のピュプロピオン塩酸塩酸度を定期的に測定することにより決定した。2時間後に約108のピュプロピオン塩酸塩が放出され、4時間後に約258、6時間後に約40%、 かよび8時間後に約55%が放出された。

実施例 3

は プンイドエファドリン塩酸塩 1 2 0 %、トリプロリジン塩酸塩 5 %、ラクトース 1 2 5 % をよび酸粉 2 8 %を含む錠剤を慣用の錠剤プレスを使用して調製した。 5 0 個の錠剤を小型のパンコーターの中に入れた。酢酸セルロース (CA 3 9 8 - 1 0、 Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, Tenn. 製)とポリエチレングリコール (Polyglycol B-4 0 0)をアセトンに溶解し、さらに粉末の炭酸ナトリウム (粒度: 3 0~2 0 0 μm)を加えて酢酸セルロース:ポリ

によつて流動化した。次にプリルを128の酢酸 セルロース (CA 3 9 8 - 1 0 、 Eastman Chemical Products , Inc. , Kingsport , Tenn. 製)とa-プソイドエフエドリン塩酸塩(36g) のエタノール(200៧)およびジクロロメタン (400mℓ)格液により、30 psi のエヤプラシ を使用して被覆した。断統的に部分乾燥を行なつ て築塊作用を防いだ。重合体で被覆されたプリル を床から取り出して、2時間乾燥した。次にプリ ルを流動床に戻して、7gの酢酸セルロース (CA 3 9 8 - 1 0) と1 g のポリエチレングリコ $-\nu$ (Polyglycol E -4 O O . Dow Chemical Co., Midland , Michigan 製)のアセトン240㎡中 密液で2gの粉末炭酸ナトリウム(粒度:30~ 200 µm)を磁濁して含む被によつて被覆した。 かくして形成されたプリルシード組成物を次に乾 終させた。

プリルシード組成物の薬剤放出速度を測定する ために、薬剤放出の浸透圧推進力を変えるように 種々の歴度の塩化ナトリウム溶液中に組成物を

特問昭61- 53214 (ア)

37℃において放置し、定期的に d ープソイドエフェドリン塩酸塩の優度を測つた。塩化ナトリウム酸度が 0 % であつた場合、薬剤放出速度は 9 0 叫/hr. であり、微度が 5 % の時、放出速度は 7 5 9 / hr. 、10 % の時、放出速度は 4 5 9 / hr. 、20 % の時、放出速度は 10 9 / hr. であった。

实施例 5

スクロースシードプリル(Nu - Pareil)をアスピリン(75g) - CA - 3 9 8 - 1 0(2 5 %) 進合物により本質的に突旋例 4 の手順に従つて被優したが、ただエタノールージクロロメタンの代りにアセトンを使つた(総固体含量は 1 0 重量をである)。重合体で被優されたプリルシードを乾燥してから、酢酸セルロース(CA - 3 9 8 - 4 0、Eastman Chemical Products 、Inc.、Kingsport、Tenn. 級): Polyglycol E - 4 0 0: 磁粉末ラクトース(粒度: 5 ~ 2 0 μm)の40: 40: 20 連合物のアセトン溶液(総固体含量5 重量5)により再被優した。かくして形成されたプリルシ

ード組成物を次に乾燥させた。

集剤放出速度は実施例4と同様にして測定された。2時間後約60%のアスピリンが放出されていた。4時間後には約80%が放出されてかり、8時間後には約90%が放出されていた。

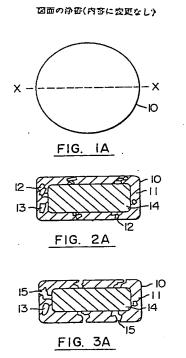
4.図面の簡単な説明

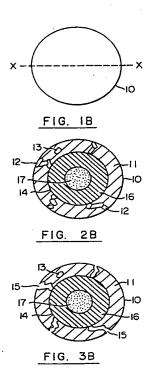
第1A図および第1B図は本発明の組成物の平面図であり、その中で配合物は設剤(1A)または重合体で被覆されたプリルシード(1B)であ

第2 A 図 かよび第2 B 図は水平方向に X - X 級に沿つてとられた断面図であり、水性環境内で使用する前の組成物の構造を説明している。

第3 A 図および第3 B 図は失々第2 A 図および 第2 B 図に画かれたものと同じ断面図であるが、 細孔形成物質が容解されてしまつた後の組成物の 構造を示している。

代型人 沒 村 皓





特開昭-61-53214 (8)

手続補正 警(歸)

斑和59年11月12日

特許庁長官段

1 事件の表示

昭和59年特許額第171411号

手続補正 暋(18)

. 庭和59年/0月/9日

2 発明の名称

新規な組成物

3. 補正をする者 事件との関係 特許出頭人 住 所

氏 名 (名 称)

4.代型人 2 5

氏 名

明100 西京歌年伊田区十年町二丁月2巻1号 新 大 手 町 ビ ル デ ン グ 3 3 1 虹 話 (211) 3 6 5 1 (代 変) (6669) 波 村 皓

5. 補正命令の日付

筚 月

6. 補正により増加する発明の数

7. 祁正の対象

59,10,10

8. 福正の内容 別紙のとおり 明細部の浄む(内容に変更なし)

ガゴ(開)

(i) 昭和59年10月19日付で提出の訂正明細 書類19頁第1行、第20頁第1行及び第21 頁第5行(合計3個所)の『乾燥時重量』を『乾 燥時被膜重量」に訂正する。

特許庁長宮殿

1. が件の姿示 昭和59年初昨日171411号

2. 兌切の名称 新 頬 な 趄 成 物

3. 補正をする者 事件との関係 特許出頭人

ザ ウエルカム フアウンデーション リミテッド 瓜 名 称)

4.代理人

〒100 東京18千代田区大手町二丁目2番1号 新 大 手 町 ピ ル デ ン ァ まる i 町 路 (211) 3 6 5 1 (代 及) (6689) 没 村 皓

5. 福正命令の日付

驱和 哖 男

6. 補正により増加する発明の数

7. 福正の対象

明細春の発明の詳細な説明の福

8. 補正の内容 別紙のとおり

方式 (M)

手 続 補 正 魯(方式) 田和59年/2月6日

特許庁長官殿

1 事件の表示

細和より 年特許職事 ノフノゼノノ 号

2. 発明の名称

新規な組成物

3. 補正をする者

事件との概係 特許出版人

住 所 ず ウェルカレ イチウンデーション

パナッド 4. 代 理 人

〒100 東京郎千代田区大手町二丁目2 〒1 号 野 大 手 町 ビル デン グ 3 3 1 電 話 (211) 3 6 5 1 (代 表) (6669) 法 村 場

氐 名

5. 稲正命令の日付

昭和59年11月27日

6. 松正により増加する発明の数

7. 稲正の対象

8. 補正の内容 別紙のとおり



This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

□ BLACK BORDERS
□ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
□ FADED TEXT OR DRAWING
□ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
□ SKEWED/SLANTED IMAGES
□ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
□ GRAY SCALE DOCUMENTS
□ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
□ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
□ OTHER: ____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

BLANK PAGE